

魚類の初回成熟

奥澤 公一*

Puberty in Teleost

Koichi OKUZAWA^{*1,2}

Abstract Puberty is the process by which animals acquire for the first time the ability to reproduce. In teleost fishes, an understanding of the mechanism underlying pubertal development is important not only for basic science but also for aquaculture. In this article, recent progress in several aspects of puberty in teleosts is reviewed; namely, pubertal changes in brain-pituitary-gonad axis, factors controlling the timing of the onset of puberty and artificial control of puberty. In addition, possible future directions of study are suggested.

Key words: puberty, GnRH, gonadotropin, LH, FSH, steroid

初回成熟ないし春機発動期（思春期）の到来（Puberty）とは、動物がその一生の中で初めて生殖能力を獲得する過程である（図1）。本総説では用語として主に初回成熟を使用し、必要に応じて他の用語（春機発動期、思春期）も使用する。魚類（本総説では真骨類を指すこととする）では性分化が完了した後、魚種ごとに異なる適当な時期に初回成熟の引き金が引かれる。初回成熟の開始は、雄では精子形成の開始、雌では卵黄蓄積の開始が目安となる（図1）。しかし、ある種の魚では本当の初回成熟が起こる1年前に生殖腺が途中まで発達する（しかし完成に至らない）現象が観察される。この不完全な初回成熟（ダミーラン＝予行演習とよぶ研究者もある）の過程においても本当の初回成熟の場合と同様、血液中や脳下垂体中の生殖腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン、GTH）濃度の上昇あるいは脳や脳下垂体中の生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）濃度の上昇が観察される。文献によってはこのような途中で止まってしまう中途半端な成熟過程をも初回成熟とみなしているものもあるが、ここでは完全な成熟、すなわち機能的な卵および精子の完成にいたる場合のみを初回成熟として取り扱う。

Goosがその著書（Goos, 1993）で述べたように、魚類の初回成熟機構の理解およびその制御技術の開発は、基礎生物学上の重要性にとどまらず、水産増養殖への応用にとっても非常に重要である。たとえば、マグロ、ハタ、チョウザメなど大型の魚種では、初回成熟の開始までに多年月を要し、親魚の確保に要する時間、餌、労力、施設などのコストがかさむ。もしこのような魚種の初回成熟を制御し、まだ小型のうちに成熟・産卵させることができればコスト削減に大いに役立つ。また逆に、サケ科魚、コイ、スズキや大西洋タラなどでしばしば問題となる産業上好ましくない成長の遅滞や肉質の低下を引き起こす早熟の抑制技術にも貢献することが期待される。

初回成熟（思春期）は哺乳類において最もよく研究されており、これまでに以下のようなことが明らかになっている。

- 1) 性成熟に中心的役割を果たすGTHを分泌させる機構は発生の初期に完成している。
- 2) GTHを拍動的に分泌させるGnRHのパルス状の分泌活動は、思春期の到来まで中枢神経系により抑制されている。この抑制には生殖腺でつくられる性ス

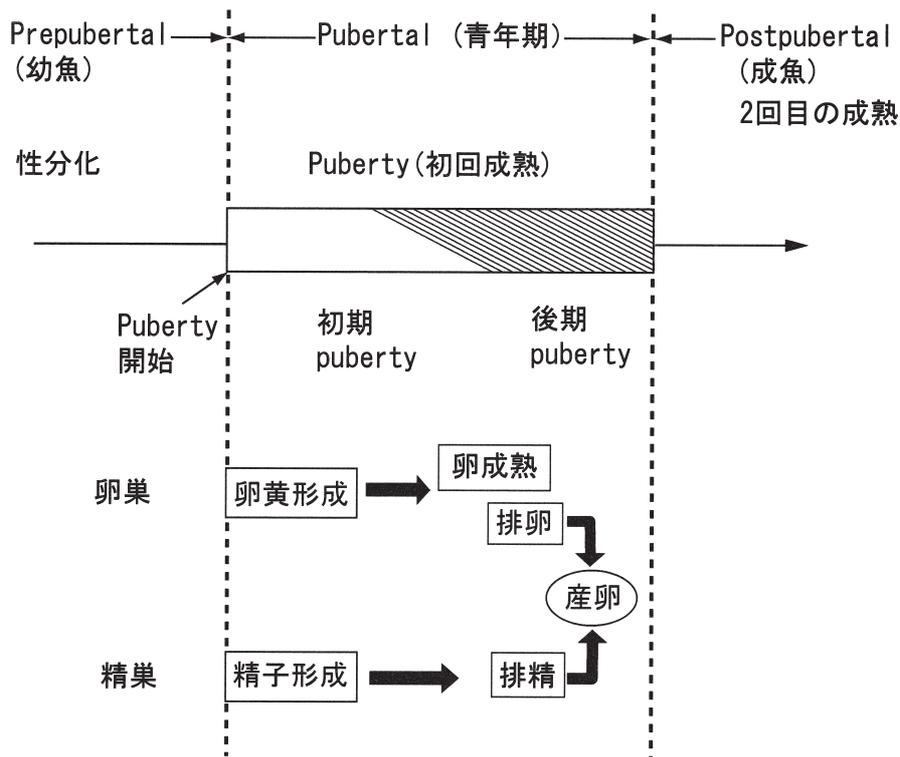


Fig. 1. A diagram explaining the process of puberty in teleost.

テロイドホルモンが負のフィードバック機構により関与していることはわかっているが詳細は不明である。

- 3) その後、この中枢神経系の抑制が弱まり、GnRHのパルス状の分泌が再活性化され、続いてGTHが分泌され思春期が始まる。しかしこの抑制解除の機構はまだ不明である。

このように哺乳類においても思春期到来のメカニズムの全容解明にはいたっておらず、未だ生殖生理学上の最重要テーマのひとつとなっている。最近、思春期の到来にかかわる神経機構の一部が明らかになり、この問題の解決に大きな前進が見られた（詳細は後述）。

一方魚類では残念ながら研究は大きく遅れている。その原因としては、1) 研究のためのツールが確立していない。2) 遺伝学的な研究方法が確立されておらず、成熟に関する突然変異も知られていない。3) 魚類は哺乳類に比べはるかに大きな多様性を有するグループであるため、研究結果が魚種ごとに異なり知識の集積に障害となる。などがあげられる。本総説では魚類における初回成熟の研究の現状を紹介し今後の展望を述べる。

魚類の初回成熟過程における脳 - 脳下垂体 - 生殖腺軸の変化

脊椎動物の性成熟を支配する脳-脳下垂体 - 生殖腺軸

の活動は、初回成熟の開始に伴い活性化するものと考えられているが、魚類ではその詳細は明らかになっていない。哺乳類の雌では思春期の開始はGnRHのパルス状の分泌の再活性化によっておこるGTHのひとつである黄体形成ホルモン（LH）の一過性の上昇（サージ）およびそれにとまなう発情周期の開始により特徴づけられる。そこで現在はGnRHのパルス状の分泌の再活性化のメカニズム解明が研究の中心となっている（Foster, 1994）。ところが、魚類ではGnRH分泌を調べることができないため（Okuzawa and Kobayashi, 1999）初回成熟におけるGnRHの役割の詳細は明らかでない。すなわち魚類では初回成熟の開始の引き金となる現象が特定されていない。この点に関し、現在2つの仮説が提唱されている。そのひとつはGonadostat仮説とよばれ、この仮説は哺乳類の場合とほぼ同様の考え方で、生殖腺の性ステロイドホルモンが負のフィードバック機構により上位の生殖内分泌系（GnRH系）を抑制し、なんらかのメカニズムによりこの抑制が解除されて初回成熟がおこるとの仮説である。2番目はMissing Link仮説とよばれ、未熟な状態においては生殖内分泌系のうち、一つ以上の要素の機能が完成していないため初回成熟が起こらないが、すべての機能が完成に至ったとき初回成熟が起こるとする仮説である。どちらの仮説が正しいのか未だ不明であるし魚種ごと

に異なっている可能性もある。

魚類における初回成熟の理解のためまずその過程における脳 - 脳下垂体 - 生殖腺軸の活動を脳から順に見ていきたい。

脳

GnRHは脳の神経細胞で合成される。魚類の脳では2ないし3種類の分子構造の異なるGnRHが合成・分泌されているが、このうちGTH放出に働くのは多くの魚種で1種類のみである。この種類のGnRHニューロンは脳の中の視索前野と呼ばれる部分に細胞体が存在し、軸索を脳下垂体に送っている。すなわちGnRHの放出は脳下垂体中でおこり近傍に存在するGTH産生細胞に働く。他のGnRHについては脳内において働いている様であるがその生理作用などの詳細は不明である (Okuzawa and Kobayashi, 1999; 天野, 2006)。この総説ではこのいわば真のGnRHである視索前野のGnRHのみを対象とし、GnRHという用語は視索前野のGnRH (真のGnRH) を指すものとする。

魚類では初回成熟にGnRHニューロンの活性化すなわちGnRH分泌量ないし分泌頻度の増加がともなうのか直接の証拠はまだない。初回成熟にGnRHが関係している間接的な証拠として以下の例がある。

- 1) サクラマスでは、初回成熟時に脳内のGnRH遺伝子の発現量 (メッセンジャーRNA量) の増加 (Amano *et al.*, 1995a; Amano *et al.*, 1997a) および脳下垂体中のGnRH濃度の上昇が見られる (Amano *et al.*, 1992, 1993)。
- 2) アフリカナマズでは、初回成熟にGnRH神経系の発達がともなう (Dubois *et al.*, 1998)。
- 3) マダイでは、初回成熟時に脳内GnRH濃度 (Senthilkumaran *et al.*, 1999) および遺伝子発現量の増加 (Okuzawa *et al.*, 2003) および脳下垂体中のGnRH濃度の増加 (Senthilkumaran *et al.*, 1999) が起こる。

脳下垂体

初回成熟時の脳下垂体レベルでの変化としてはGnRH受容体とGTHを取り上げたい。マダイでは初回成熟時に脳下垂体中のGnRH受容体遺伝子の発現量が上昇する (奥澤ら, 未発表)。この上昇は初回成熟時に見られる他の生殖内分泌系の変化に先行することから、初回成熟におけるGnRH受容体の重要性が予想される。この点に関し今後さらに研究を深化させる必要がある。

GTHについては2種類のGTHのうちどちらが初回成熟の開始に重要かという点が問題となる。サケ科魚類では、成熟の初期 (図1) に濾胞刺激ホルモン

(FSH) が、後期にはLHが分泌されること (Swanson, 1991), また成熟初期の脳下垂体中のFSH濃度はLHに比べ高いこと (Amano *et al.*, 1992, 1993) から、初回成熟開始の引き金としては、LHよりFSHがより重要と考えられる。ストライプトバスでもFSHがより重要と判断しうるデータがある (Hassin *et al.*, 1999, 2000)。

これに対し、ヨーロッパスズキ (Rodriguez *et al.*, 2000) やマダイ (雌, 雄では事情が異なる) (Gen *et al.*, 2000) では初回成熟開始におけるLHの関与を示唆する報告がある。しかしながらFSH測定系が欠如しているという事情からこれらの魚種でもFSHの重要性を否定するデータはない。今後、サケ科魚類以外のFSH測定系の開発を含む魚類のFSH研究を進める必要がある。

生殖腺

生殖腺は初回成熟過程によってその発達が引き起こされる器官であるとともに、様々な物質を産生し初回成熟過程を調節する役割も担う。例外なく初回成熟 (初回に限らないが) には性ステロイドホルモンの血液中の濃度上昇が伴う。マスノスケの雄では精子形成のごく初期から血液中の11-ケトテストステロン (11KT) の上昇が見られる (同時に血液中および脳下垂体中のFSH濃度も上昇する) (Campbell *et al.*, 2003)。この変化は産卵期を迎える1年も前に認められ、翌年に成熟するか否かの判断に使用できる。ステロイド以外の生殖腺がつくる因子としてペプチド (タンパク) であるアクチピンがある。キンギョではアクチピンはFSH合成を促進しLH合成を抑制するとの報告がある (Ge, 2000)。初回成熟におけるアクチピンの役割については今後の研究を待たねばならない。

初回成熟を調節する因子

初回成熟の開始は種々の内的 (遺伝的), 外的 (環境) 要因に規定される。生殖腺をはじめとする生殖内分泌系の発達過程も個体の発生プログラムの一部であるから、種ごとに決まった初回成熟に要する最小時間というものがあるであろう。つぎに内的 (遺伝的) 要因をクリアしたあとに外的 (環境) 要因により制限され、その制限が取り除かれたときに初回成熟が起こる。具体的には魚が成長し成熟可能な大きさになる。その後、成熟に好適な環境条件の下で (温度や日長) 成熟するといった具合である。外的 (環境) 要因に関しては本特集号の総説 (清水, 2006) を参照していただくこととし、本稿では特に内的要因について議論したい。ヒトをはじめとする哺乳類では思春期までは性成熟の

引き金は引かれぬ。魚でも魚種ごとに決まっている一定の大きさまでは性成熟が不可能と考えられており、このサイズは生物学的最小形と呼ばれる。しかし、動物の生殖内分泌系はどのようにして自己が生物学的最小形に達したことを知るのであろうか。これはまだどの動物でも回答が得られていない大きな問いである。ここではこの問いに関連して魚での研究の現状を紹介する。以下、性ステロイドと成長・代謝に関連する因子に分けて記述する。

性ステロイド

魚類における性ステロイドの初回成熟・春機発動における役割には未だ不明な点が多い。

- 1) 性ステロイドが初回成熟開始の引き金である。
- 2) 性ステロイドは必要要因であるが、開始の引き金ではない。

という2つの考え方がある。1)が当てはまると考えられているのがアフリカナマズ(雄)である。生殖腺が発達しその体積が増加するとステロイドホルモン(特に11KT)の産生量が増加し血液中の11KT濃度が上昇する。この濃度の上昇が初回成熟の引き金になる(Schulz and Goos, 1999)。これに対しDufourら(1999)は性ステロイドホルモンの正のフィードバック機構は初回成熟を促進するが開始の引き金ではないと主張している。いずれにせよ初回成熟を考える上ではフィードバック機構による脳ないし脳下垂体への作用、特に未熟魚における作用が重要である。

GnRHシステムに対する性ステロイドの促進的作用はサクラマス(Amano *et al.*, 1994a), アフリカナマズ(Dubois *et al.*, 1998; Dubois *et al.*, 2001), ティラピア(Parhar *et al.*, 2000), ヨーロッパウナギ(Montero *et al.*, 1995), マダイ(Okuzawa *et al.*, 2002)で報告されている。

FSHに対するフィードバックの結果は、魚種、成熟度、ステロイドの投与量・期間・方法によりまちまちである。あえて大胆にまとめてみると、FSHの合成、分泌は低濃度のステロイド(初回成熟の開始期に相当する濃度)では促進され、高濃度(性成熟の後期の濃度)では抑制されるという二相性の反応をすると考えられる。一方LHの方は比較的単純で共通して正のフィードバックが認められている。これは性成熟の最終段階(卵成熟、排卵)に重要な働きをするLHを成熟の過程で蓄積していくための合目的な機構であると思われる。

サケ科魚類を含む多くの魚種で性ステロイドホルモン(特にエストロゲンやテストステロンなど芳香化されるステロイド)のLH合成に対する正のフィードバックが報告されている。しかしサケ科ではLHへのフィ-

ードバックは初回成熟開始には重要ではないと考えられる。なぜならこのグループでは成熟の初期にはFSHがより重要と考えられるからである。

サケ科魚では成熟の初期(血液中のステロイドレベルは低い)にはステロイドはFSHに対し適切なレベルに維持するように働き、後期(血液中のステロイドレベルは高い)にはFSHを減少させLHを増加させるよう働くのではないと思われる。

サケ科魚類以外の魚種では、初回成熟の開始にLHが関与する可能性も考えられる。この観点からすればブラティ(Schreibman *et al.*, 1986), キンギョ(Huggard *et al.*, 1996), ヨーロッパスズキ(Mateos *et al.*, 2002)など多くの魚種で報告のあるステロイドホルモンのLH合成に及ぼす正のフィードバックは重要かもしれない。しかしこれらの魚種ではFSHの血液中濃度のデータが欠落しているため、FSHの初回成熟における重要性に関しては不明である。あくまでも推測ではあるが、ほとんどの魚種において初回成熟の開始を含む成熟初期はFSHがより重要なのではないだろうか。今後の研究が待たれる分野である。

成長や代謝に関連する因子

個体は限られたエネルギーを自己の成長と配偶子形成に適切に振り分ける必要があるため、成長と成熟には密接な関係があることは明らかである。成長因子や代謝に関連するホルモンが脳-脳下垂体-生殖腺軸のいろいろなレベルに作用し、春機発動期(思春期)の到来を促進することが報告されている(Ojeda and Urbanski, 1994)。このような因子の中でも注目されているのはインスリン様成長因子I(IGF-I)である。IGF-Iは成長ホルモンの刺激により肝臓で作られる成長因子でサケ科魚では成長と密接な関係があることが報告されている(Beckman *et al.*, 1998; Beckman *et al.*, 2001)。サケ科魚類を中心とした報告で、このIGF-Iが、初回成熟に伴って上昇すること(Moriyama *et al.*, 1997; Le Gac *et al.*, 2000), LHの合成および放出を促進すること(Huang *et al.*, 1998), FSH合成にも促進的に働くこと(Baker *et al.*, 2000a), GnRHに対するFSHおよびLHの感受性を高めること(Weil *et al.*, 1999)が知られている。しかし、IGF-Iが初回成熟開始の引き金となるという報告は無い。

哺乳類では、体脂肪率と初回成熟の関係が指摘されており、脂肪細胞で産生される飽食因子であるレプチンがこの両者を結びつけるものではないかと考えられていた(Friedman and Halaas, 1998)。レプチンの重度の欠乏やレプチン受容体の欠損により成熟が抑制されるが、ヒトでは思春期の開始時にレプチン濃度の

上昇は認められないことから、レプチンシグナルは必要条件ではあるが思春期を開始させるものではないと考えられる。魚でも脂肪の蓄積状態が成熟に影響することが知られている (Rowe *et al.*, 1991) ことから、成熟とレプチン (哺乳類のレプチンを用いた) の関係を調べた報告がいくつかある (Baker *et al.*, 2000b; Peyon *et al.*, 2001; Weil *et al.*, 2003) が、統一した見解が得られるには至っていない。最近トラフグからレプチンの cDNA が魚類ではじめてクローニングされた (Kurokawa *et al.*, 2005)。今後魚類自身のレプチンを用いた新たな研究の進展が期待される。

初回成熟の人為制御

環境条件 (光周期や水温) 操作やホルモン処理によって初回成熟のタイミングを制御することが可能である。水産増養殖上重要なサケ科、コイ科、スズキ類、タイ類、ヒラメ類、タラ類などで報告がある。以下、環境因子とホルモン処理に分けて見て行きたい。

環境因子による制御

光周期や水温など環境条件を操作することにより初回成熟を制御できる魚種が知られている。サケ科魚 (Bromage, 1987)、オヒョウ (Imsland *et al.*, 1997)、ヨーロッパスズキ (Zanuy *et al.*, 2001)、大西洋タラ (Hansen *et al.*, 2001) では光周期を調節することにより初回成熟を早めたり遅らせたりすることが可能である。一方光周期処理があまり有効ではない魚種もあり、著者らの予備的実験ではマダイはあまり光周期に反応しない。おそらく光周期は中枢神経系を介してその効果を生殖内分泌系に及ぼしていると考えられているが、その作用機構は不明である。長日条件から短日条件への変更により、サクラマスでは脳内の GnRH (Amano *et al.*, 1995b)、脳下垂体での FSH、LH 合成の増加 (Amano *et al.*, 1994b) が起こることが知られているが、GnRH より上位の機構に関してはまったく不明である。哺乳類で明暗周期の仲介者として性成熟に関与しているメラトニンの役割も魚類でははっきりしない。温度 (魚の場合は水温) は魚類の性成熟にとって重要なもうひとつの環境因子である (Lam, 1983; 清水, 2006)。また、水温と光周期の制御を組み合わせることで初回成熟をより有効に制御できる例も知られている。また、餌 (Hopkins and Unwin, 1997) や餌中の脂質の量 (Shearer and Swanson, 2000) が初回成熟に影響を与えるとの報告もある。

ホルモンによる制御

未熟な雄ニジマスへのテストステロンの長期間投与は精子形成の開始を引き起こす (Crim and Evans, 1983; Goos *et al.*, 1986)。雄ブラティでは 11KT の反復投与により早熟し、精巣が成熟する (Schreibman *et al.*, 1986)。未熟な雄のアフリカナマズでは、長期間の 11KT またはその前駆体投与によって精子形成が起こり精巣の大きさも増加する (Cavaco *et al.*, 1998)。ヨーロッパスズキでは、長期間のテストステロンの持続的投与により、精子形成が進行するが、精巣は大きくなる (Zanuy *et al.*, 1999)。これらの報告に見られるように雄では性ステロイドホルモン (雄性ホルモン) の投与は初回成熟に促進的に働く。しかし雌ではこのような報告は見当たらない。このことは魚類における雌雄の配偶子形成機構の違いを反映しており、実用的には雌の成熟誘起が雄より難しい場合が多いという問題につながる。

いくつかの魚種で GTH が、初回成熟を誘起することが知られている。ニホンウナギの成熟誘起は、特筆すべき一例である。ウナギは飼育下では雌雄ともに性成熟のごく初期 (この総説の定義に基づけば初回成熟開始前) の状態にとどまる。このような雌ウナギに対しシロサケ脳下垂体の抽出液を反復投与すると初回成熟を誘起できる (詳細は他の総説 (Ohta *et al.*, 1997) を参照)。シロサケ脳下垂体には LH、FSH が含まれておりどちらがより重要なのかはよくわかっていない。

GnRH およびその効果を高めたアナログは卵黄形成を終了した魚に対して卵成熟・排卵誘起に有効であることが知られているが (Zohar and Mylonas, 2001)、未熟な魚に投与した場合には初回成熟を誘起できない場合が多い (Crim and Evans, 1983; Dufour *et al.*, 1991)。この理由としては以下の 3 つが考えられる。1) 脳下垂体からの GTH 放出に対するドーパミンなどの抑制がかかっている。2) 脳下垂体の GnRH 受容体が未発達。3) GnRH が FSH の放出を促進しない場合がある。どの理由が当てはまるのかは、魚種や魚の年齢 (発達の程度) による。ヨーロッパウナギの場合は、ドーパミンの抑制が強く、そのためドーパミンの拮抗剤と GnRH およびステロイドを同時に投与することにより卵成熟を誘起できるとの報告がある (Vidal *et al.*, 2004)。一方マダイは GnRH の単独投与で初回成熟を誘起・完了させることができる魚種である。生後 16 ヶ月の幼魚に対し GnRH アナログのコレステロールペレットを 1 回埋め込むだけで、卵黄蓄積、卵成熟および排卵のすべての過程を誘起できる (Kumakura *et al.*, 2003)。マダイの雌の場合には卵形成において LH が重要で FSH の関与は少ないと考えられている (Gen *et al.*,

2000)。このことがマダイをGnRHのみで成熟させることが可能な理由のひとつと思われる。他の魚種、たとえばサケ科魚ではFSHがあまりGnRHに反応しない(Breton *et al.*, 1998)のでうまくいかない。今後FSHの分泌制御に関する研究の進展が期待される。

初回成熟の開始に関与する脳 脳下垂体 生殖腺軸の発達

アオウオ (*Mylopharyngodon piceus*) は性成熟年齢に達するのが遅く、初回成熟まで6 - 7年かかる。この魚種では、2 - 3才魚はGnRHにもGTHにも反応しない。ところが4才になるとこれらの刺激に反応するようになる。2 - 3才魚では脳下垂体のGnRH受容体および生殖腺のGTH受容体が未発達であることがこの理由と考えられている(Gur *et al.*, 2000)。この魚では脳下垂体と生殖腺の発達が同時におこるようであるが、他の魚種ではどうなっているだろうか。この疑問に答えるため、熊倉らはマダイを用いて詳細な実験を行った。生後12カ月のマダイ幼魚にGnRHアナログコレステロールペレットを投与すると脳下垂体中のLH

サブユニットのメッセンジャーRNA量が増加し血液中のLH濃度も上昇する。しかしながら生殖腺はLHに反応せず卵黄形成は始まらない(Kumakura *et al.*, 2004)。ところが前述のように生後16カ月のマダイに同様の処理をした場合には卵黄形成、卵成熟、排卵が起こる。これらの実験はマダイの通常の産卵期に行っており、12ヵ月および16ヵ月の幼魚はホルモン処理なしに自発的に成熟することは無い。つまりこの時期の幼魚は性成熟・産卵に好適な環境条件にも反応することは無い。このことは環境因子からのポジティブな情報が中枢神経系のどこかでブロックされていることを意味する。ここでもこの中枢における障害は、環境からGnRH放出にいたる経路が未発達である場合と積極的に抑制されている場合の2通りの可能性があるが、今回のマダイ幼魚の場合は前者のケースではないかと考えられる。さてこれまで見てきたマダイの例をまとめてみたい。マダイの初回成熟に向けての発達ステージは以下の4段階に分けることが出来る。

- 1) 脳 脳下垂体 生殖腺のすべてが未発達な段階。
- 2) 脳下垂体のみが準備を完了した段階(12ヵ月齢のマダイ幼魚)
- 3) 脳下垂体と生殖腺の準備が完了した段階(16ヵ月のマダイ幼魚)
- 4) すべての準備が完了した段階

マダイの場合においても、それぞれの段階が正確にいつからいつまでか(年齢ないし大きさ)はわかっている

ない。このことも重要な課題であるが、それぞれの段階の生理学的な特徴および次の段階に進むための要因の特定がさらに重要である。

脳 - 脳下垂体 - 生殖腺軸の発達過程は魚種により異なるものと考えられる。例えば雄のヒメマスでは人工的な短日条件により視床下部と脳下垂体中のGnRH含量および脳下垂体中のFSH サブユニットの含量が増加するが、精巣は成熟しない(Amano *et al.*, 1997b)。このことはマダイとは異なりヒメマスでは脳の準備が生殖腺よりも早く整うことを意味している。同様にある種の魚種で成熟年齢前に見られる不完全な成熟(脳のGnRHや脳下垂体のGTHは上昇するのに成熟しない)も生殖腺よりも脳のシステムが早く成熟することを示唆している。

今後の展望

初回成熟機構の解明に関する今後の課題として少なくとも以下の5つがあげられる。

- 1) GnRH制御系に関する研究
- 2) GnRHの分泌動態の解明
- 3) サケ科魚類以外におけるFSHの測定系の開発とそれを利用した分泌動態の解明
- 4) 脳 - 脳下垂体 生殖腺の発達過程の詳細およびその制御(ホルモン受容体の関与など)
- 5) 初回成熟における雌雄差の解明

特に1)に関しては最近哺乳類においてkisspeptinという神経ペプチドおよびその受容体であるGPR54がGnRH分泌に特異的に働き、かつ初回成熟に重要な働きをしていることが明らかになってきた。遺伝的にG protein-coupled receptor (GPR54) を欠くヒトおよびマウスでは成熟が起こらない(Seminara *et al.*, 2003; Colledge, 2004)。またGPR54はGnRHニューロンに存在しkisspeptinがGPR54を介して直接GnRH分泌を促進することも明らかになってきた(Messenger *et al.*, 2005)。今後、魚類におけるkisspeptin-GPR54システムの研究は急務となろう。

謝 辞

ともにマダイの研究を行った宮崎大学香川浩彦博士、養殖研究所玄浩一郎博士、熊倉直樹博士および山口園子博士に深謝する。またシンポジウムを企画され原稿の執筆を助めてくださった中央水産研究所清水昭男博士にお礼申し上げる。

要 旨

初回成熟ないし春機発動期（思春期）の到来（Puberty）とは、動物がその一生の中で初めて生殖能力を獲得する過程である。魚類の初回成熟機構の理解およびその制御技術の開発は、基礎生物学上の重要性にとどまらず、水産増養殖への応用にとっても非常に重要である。さらには漁業資源管理のために必要な基礎的な情報としても有用と思われる。本総説では魚類における初回成熟研究の現状として、魚類の初回成熟過程における脳-脳下垂体 生殖腺軸の変化、初回成熟を調節する因子、初回成熟の人為制御、初回成熟の開始に関与する脳 脳下垂体 生殖腺軸の発達について紹介し、最後に今後の課題、展望を述べる。

キーワード：初回成熟，生殖腺刺激ホルモン，GnRH，ゴナドトロピン，LH，FSH，ステロイド

文 献

- 天野勝文, 2006: 魚類の性成熟と生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 水研センター研報, 別冊第4号, 71-73.
- Amano M., Aida K., Okumoto N., and Hasegawa Y., 1992: Changes in salmon GnRH and chicken GnRH-II contents in the brain and pituitary, and GTH contents in the pituitary in female masu salmon, *Oncorhynchus masou*, from hatching through ovulation. *Zool. Sci.*, **9**, 375-386.
- Amano M., Aida K., Okumoto N., and Hasegawa Y., 1993: Changes in levels of GnRH in the brain and pituitary and GTH in the pituitary in male masu salmon, *Oncorhynchus masou*, from hatching to maturation. *Fish Physiol. Biochem.*, **11**, 233-240.
- Amano M., Hyodo S., Urano A., Okumoto N., Kitamura S., Ikuta K., Suzuki Y., and Aida K., 1994a: Activation of salmon gonadotropin-releasing hormone synthesis by 17 α -methyl testosterone administration in yearling masu salmon, *Oncorhynchus masou*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **95**, 374-380.
- Amano M., Okumoto N., Kitamura S., Ikuta K., Suzuki Y., and Aida K., 1994b: Salmon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin are involved in precocious maturation induced by photoperiod manipulation in underyearling male masu salmon, *Oncorhynchus masou*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **95**, 368-373.
- Amano M., Hyodo S., Kitamura S., Ikuta K., Suzuki Y., Urano A., and Aida K., 1995a: Salmon GnRH synthesis in the preoptic area and the ventral telencephalon is activated during gonadal maturation in female masu salmon. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **99**, 13-21.
- Amano M., Hyodo S., Kitamura S., Ikuta K., Suzuki Y., Urano A., and Aida K., 1995b: Short photoperiod accelerates preoptic and ventral telencephalic salmon GnRH synthesis and precocious maturation in underyearling male masu salmon. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **99**, 22-27.
- Amano M., Kitamura S., Ikuta K., Suzuki Y., and Aida K., 1997a: Activation of salmon GnRH mRNA expression prior to differentiation of precocious males in masu salmon. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **105**, 365-371.
- Amano M., Okumoto N., and Aida K., 1997b: Incomplete development of the brain-pituitary-gonadal axis may underlie the delay in the initiation of precocious maturation in male sockeye salmon. *Fish. Sci.*, **63**, 873-876.
- Baker D.M., Davies B., Dickhoff W.W., and Swanson P., 2000a: Insulin-like growth factor I increases follicle-stimulating hormone (FSH) content and gonadotropin-releasing hormone-stimulated FSH release from coho salmon pituitary cells *in vitro*. *Biol. Reprod.*, **63**, 865-871.
- Baker D.M., Larsen D.A., Swanson P., and Dickhoff W.W., 2000b: Long-term peripheral treatment of immature coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) with human leptin has no clear physiologic effect. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **118**, 134-138.
- Beckman B.R., Larsen D.A., Moriyama S., Lee-Pawlak B., and Dickhoff W.W., 1998: Insulin-like growth factor-I and environmental modulation of growth during smoltification of spring chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **109**, 325-335.
- Beckman B.R., Shearer K.D., Cooper K.A., and Dickhoff W.W., 2001: Relationship of insulin-like growth factor-I and insulin to size and adiposity of under-yearling chinook salmon. *Comp. Biochem. Physiol.*, **129**, 585-593.

- Breton B., Govoroun M., and Mikolajczyk T., 1998: GTH I and GTH II secretion profiles during the reproductive cycle in female rainbow trout: Relationship with pituitary responsiveness to GnRH-A stimulation. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **111**, 38-50.
- Bromage N., 1987. The advancement of puberty or time of first-spawning in female rainbow trout (*Salmo gairdneri*) maintained on altered-season light cycles. *Proceedings of The Third International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish*, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Newfoundland, Canada.
- Campbell B., Dickey J.T., and Swanson P., 2003: Endocrine changes during onset of puberty in male spring Chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha*. *Biol. Reprod.*, **69**, 2109-2117.
- Cavaco J.E.B., Vilroxx C., Trudeau V.L., Schulz R.W., and Goos H.J.T., 1998: Sex steroids and the initiation of puberty in male African catfish (*Clarias gariepinus*). *Am. J. Physiol.*, **275**, R1793-R1802.
- Colledge W.H., 2004: GPR54 and puberty. *Trends. Endocrinol. Metab.*, **15**, 448-453.
- Crim L.W. and Evans D.M., 1983: Influence of testosterone and/or luteinizing hormone releasing hormone analogue on precocious sexual development in the juvenile rainbow trout. *Biol. Reprod.*, **29**, 137-142.
- Dubois E.A., Florijn M.A., Zandbergen M.A., Peute J., and Goos H.J.T., 1998: Testosterone accelerates the development of the catfish GnRH system in the brain of immature African catfish (*Clarias gariepinus*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **112**, 383-393.
- Dubois E.A., Slob S., Zandbergen M.A., Peute J., and Goos H.J.T., 2001: Gonadal steroids and the maturation of the species-specific gonadotropin-releasing hormone system in brain and pituitary of the male African catfish (*Clarias gariepinus*). *Comp. Biochem. Physiol.*, **129B**, 381-387.
- Dufour S., Bassompierre M., Montero M., Le Belle N., Baloche S., and Fontaine Y.A., 1991. Stimulation of pituitary gonadotropic function in female silver eel treated by a gonadoliberin agonist and dopamine antagonists. The Fourth International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish, Sheffield, UK, FishSymp 91.
- Dufour S., Huang Y.S., Rousseau K., Sbaihi M., Le Belle N., Vidal B., Marchelidon J., Querat B., Burzawa-Gerard E., Chang C.F., and Schmitz M., 1999. Puberty in teleosts: new insights into the role of peripheral signals in the stimulation of pituitary gonadotropins. *Proceedings of The 6th International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish*, Bergen, Norway.
- Foster D.L., 1994. Puberty in the sheep. in "The Physiology of Reproduction, Second Edition" (eds. by Knobil E. and Neill J.D.) Raven Press, New York, **2**, pp. 411-451.
- Friedman J.M. and Halaas J.L., 1998: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, **395**, 763-770.
- Ge W., 2000: Roles of the activin regulatory system in fish reproduction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **78**, 1077-1085.
- Gen K., Okuzawa K., Senthilkumaran B., Tanaka H., Moriyama S., and Kagawa H., 2000: Unique expression of gonadotropin-I and -II subunit genes in male and female red seabream (*Pagrus major*) during sexual maturation. *Biol. Reprod.*, **63**, 308-319.
- Goos H.J.T., de Leeuw R., Cook H., and van Oordt P.G.W.J., 1986: Gonadotropic hormone-releasing hormone (GnRH) bioactivity in the brain of the immature rainbow trout, *Salmo gairdneri*: the effect of testosterone. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **64**, 80-84.
- Goos H.J.T., 1993. Pubertal development: big questions, small answers. in "Cellular Communication in Reproduction" (eds. Facchinetti F., Henderson I.W., Pierantoni R. and Polzonetti-Magni A.M.) Journal of Endocrinology Ltd, Bristol, UK, 11-20.
- Gur G., Melamed P., Gissis A., and Yaron Z., 2000: Changes along the pituitary-gonadal axis during maturation of the black carp, *Mylopharyngodon piceus*. *J. Exp. Zool.*, **286**, 405-413.
- Hansen T., Karlsen Ø., Taranger G.L., Hemre G.-I., Holm J.C., and Kjesbu O.S., 2001: Growth, gonadal development and spawning time of Atlantic cod (*Gadus morhua*) reared under different photoperiods. *Aquaculture*, **203**, 51-67.

- Hassin S., Holland M.C.H., and Zohar Y., 1999: Ontogeny of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone gene expression during pubertal development in the female striped bass, *Morone saxatilis* (Teleostei). *Biol. Reprod.*, **61**, 1608-1615.
- Hassin S., Holland M.C.H., and Zohar Y., 2000: Early maturity in the male striped bass, *Morone saxatilis*: follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone gene expression and their regulation by gonadotropin-releasing hormone analogue and testosterone. *Biol. Reprod.*, **63**, 1691-1697.
- Hopkins C.L. and Unwin M.J., 1997: The effect of restricted springtime feeding on growth and maturation of freshwater-reared chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha* (Walbaum). *Aquac. Res.*, **28**, 545-549.
- Huang Y.-S., Rousseau K., Le Belle N., Vidal B., Burzawa-Gerard E., Marchelidon J., and Dufour S., 1998: Insulin-like growth factor-I stimulates gonadotrophin production from eel pituitary cells: a possible metabolic signal for induction of puberty. *J. Endocrinol.*, **159**, 43-52.
- Huggard D., Khakoo Z., Kassam G., Mahmoud S.S., and Habibi H.R., 1996: Effect of testosterone on maturational gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the goldfish pituitary. *Biol. Reprod.*, **54**, 1184-1191.
- Imsland A.K., Folkvord A., Jonsdottir O.D.B., and Stefansson S.O., 1997: Effects of exposure to extended photoperiods during the first winter on long-term growth and age at first maturity in turbot (*Scophthalmus maximus*). *Aquaculture*, **159**, 125-141.
- Kumakura N., Okuzawa K., Gen K., and Kagawa H., 2003: Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist and dopamine antagonist on hypothalamus-pituitary-gonadal axis of pre-pubertal female red seabream (*Pagrus major*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **131**, 264-273.
- Kumakura N., Okuzawa K., Gen K., Yamaguchi S., Lim B.S., and Kagawa H., 2004: Effects of gonadotropin-releasing hormone on pituitary-ovarian axis of one-year old pre-pubertal red seabream. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **138**, 105-112.
- Kurokawa T., Uji S. and Suzuki T., 2005: Identification of cDNA coding for a homologue to mammalian leptin from pufferfish, *Takifugu rubripes*. *Peptides*, **26**, 745-750.
- Lam T.J., 1983: Environmental influences on gonadal activity in fish. in "Fish Physiology" (eds. Hoar W.S., Randall D.J. and Donaldson E.M.). Academic Press. New York/London, IX, Reproduction Part B, 65-116.
- Le Gac F., Gomez J.M., Fostier A., Weil C., and Le Bail P.Y., 2000: Changes in plasma levels of IGF-I and IGF-II, and in testicular IGF-I and II mRNA during the first gonadal maturation in rainbow trout. *Proceedings of The 6th International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish*, Bergen.
- Mateos J., Mananos E., Carrillo M., and Zanuy S., 2002: Regulation of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) gene expression by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and sexual steroids in the Mediterranean Sea bass. *Comp. Biochem. Physiol.*, **132B**, 75-86.
- Messenger S., Chatzidaki E.E., Ma D., Hendrick A.G., Zahn D., Dixon J., Thresher R.R., Malinge I., Lomet D., Carlton M.B., Colledge W.H., Caraty A., and Aparicio S.A., 2005: Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **102**, 1761-1766.
- Montero M., Le Belle N., King J.A., Millar R.P., and Dufour S., 1995: Differential regulation of the two forms of gonadotropin-releasing hormone (mGnRH and cGnRH-II) by sex steroids in the European female silver eel (*Anguilla anguilla*). *Neuroendocrinol.*, **61**, 525-535.
- Moriyama S., Shimma H., Tagawa M., and Kagawa H., 1997: Changes in plasma insulin-like growth factor-I levels in the precociously maturing amago salmon, *Oncorhynchus masou ishikawai*. *Fish Physiol. Biochem.*, **17**, 253-259.
- Ohta H., Kagawa H., Tanaka H., Okuzawa K., Iinuma N., and Hirose K., 1997: Artificial induction of maturation and fertilization in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Fish Physiol. Biochem.*, **17**, 163-169.
- Ojeda S.R. and Urbanski H.F., 1994: Puberty in the rat. in "The Physiology of Reproduction, Second

- Edition" (eds. Knobil E. and Neill. J.D.), Raven Press., New York, **2**, 363-409.
- Okuzawa K. and Kobayashi M., 1999: Gonadotropin-releasing hormone neuronal systems in the teleostean brain and functional significance. in "Neural Regulation in the Vertebrate Endocrine System" (eds. Prasada Rao P.D. and Peter R.E.), Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 85-100.
- Okuzawa K., Kumakura N., Mori A., Gen K., Yamaguchi S., and Kagawa H., 2002: Regulation of GnRH and its receptor in a teleost, red seabream. in "Gonadotropin-Releasing Hormone: Molecules and Receptors" (eds. Parhar I. S.), Elsevier, Amsterdam, **141**, 95-110.
- Okuzawa K., Gen K., Bruysters M., Bogerd J., Gothilf Y., Zohar Y., and Kagawa H., 2003: Seasonal variation of the three native gonadotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acids levels in the brain of female red seabream. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **130**, 324-332.
- Parhar I.S., Soga T., and Sakuma Y., 2000: Thyroid hormone and estrogen regulate brain region-specific messenger ribonucleic acids encoding three gonadotropin-releasing hormone genes in sexually immature male fish, *Oreochromis niloticus*. *Endocrinology*, **141**, 1618-1626.
- Peyon P., Zanuy S., and Carrillo M., 2001: Action of leptin on *in vitro* luteinizing hormone release in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Biol. Reprod.*, **65**, 1573-1578.
- Rodriguez L., Carrillo M., Sorbera L.A., Soubrier M.A., Mananos E., Holland M.C.H., Zohar Y., and Zanuy S., 2000: Pituitary levels of three forms of GnRH in the male European sea bass (*Dicentrarchus labrax*, L.) during sex differentiation and first spawning season. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **120**, 67-74.
- Rowe D.K., Thorpe J.E., and Shanks A.M., 1991: Role of fat stores in the maturation of male Atlantic salmon (*Salmo salar*) parr. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **48**, 405-413.
- Schreibman M.P., Margolis-Nunno H., Halpern-Sebold L.R., Goos H.J.T., and Perlman P.W., 1986: The influence of androgen administration on the structure and function of the brain-pituitary-gonad axis of sexually immature platyfish, *Xiphophorus maculatus*. *Cell Tissue Res.*, **245**, 519-524.
- Schulz R.W., and Goos H.J.T., 1999: Puberty in male fish: concepts and recent developments with special reference to the African catfish (*Clarias gariepinus*). *Aquaculture*, **177**, 5-12.
- Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S., Jr., Shagoury J.K., Bo-Abbas Y., Kuohung W., Schwinof K.M., Hendrick A.G., Zahn D., Dixon J., Kaiser U.B., Slaugenhaupt S.A., Gusella J.F., O'Rahilly S., Carlton M.B., Crowley W.F., Jr., Aparicio S.A., and Colledge W.H., 2003: The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1614-1627.
- Senthilkumaran B., Okuzawa K., Gen K., Ookura T., and Kagawa H., 1999: Distribution and seasonal variations in levels of three native GnRHs in the brain and pituitary of perciform fish. *J. Neuroendocrinol.*, **11**, 181-186.
- Shearer K.D., and Swanson P., 2000: The effect of whole body lipid on early sexual maturation of 1+ age male chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Aquaculture*, **190**, 343-367.
- 清水昭男, 2006: 魚類の生殖周期と水温等環境条件との関係. 水研センター研報, 別冊第4号, 1-12.
- Swanson P., 1991. Salmon gonadotropins: reconciling old and new ideas. *Proceedings of the 4th International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish*, Norwich, FishSypm 91.
- Vidal B., Pasqualini C., Le Belle N., Holland M.C., Sbahi M., Vernier P., Zohar Y., and Dufour S., 2004: Dopamine inhibits luteinizing hormone synthesis and release in the juvenile European eel: a neuroendocrine lock for the onset of puberty. *Biol. Reprod.*, **71**, 1491-1500.
- Weil C., Carre F., Blaise O., Breton B., and Le Bail P.-Y., 1999: Differential effect of insulin-like growth factor I on *in vitro* gonadotropin (I and II) and growth hormone secretions in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) at different stages of the reproductive cycle. *Endocrinology*, **140**, 2054-2062.
- Weil C., Le Bail P.Y., Sabin N., and Le Gac F., 2003: *In vitro* action of leptin on FSH and LH production in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) at different stages of the sexual cycle. *Gen. Comp.*

Endocrinol., **130**, 2-12.

Zanuy S., Carrillo M., Mateos J., Trudeau V., and Kah O., 1999: Effects of sustained administration of testosterone in pre-pubertal sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). *Aquaculture*, **177**, 21-35.

Zanuy S., Carrillo M., Felip A., Rodriguez L., Blazquez M., Ramos J., and Piferrer F., 2001:

Genetic, hormonal and environmental approaches for the control of reproduction in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). *Aquaculture*, **202**, 187-203.

Zohar Y. and Mylonas C.C., 2001: Endocrine manipulations of spawning in cultured fish: from hormones to genes. *Aquaculture*, **197**, 99-136.